

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 962**

51 Int. Cl.:

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2008 E 08762655 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2164572**

54 Título: **Carbamoil-ciclohexanos para el tratamiento de la manía aguda**

30 Prioridad:

**24.05.2007 HU 0700370**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.03.2013**

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)  
GYÖMRÖI ÚT 19-21  
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:

**LASZLOVSZKY, ISTVÁN;  
NÉMETH, GYÖRGY y  
ANDOR, GYÖRGY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 397 962 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Carbamoil-ciclohexanos para el tratamiento de la manía aguda

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano, concretamente la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la manía aguda. Además, la presente invención se refiere al tratamiento de la manía aguda mediante la administración de derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano, concretamente la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

**Antecedentes de la invención**

El trastorno bipolar en los Estados Unidos afectan a 5,7 millones de adultos o aproximadamente al 2,6% de la población de 18 años y mayores cualquier año dado y tiene un impacto económico importante en nuestra sociedad. En un estudio de 1991 realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, se atribuyó un coste anual estimado de 45 mil millones de dólares a los trastornos bipolares sólo en los Estados Unidos (Wyatt R J, Henter I., *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 30(5), 213-9, 1995). En el año 2000, este trastorno fue clasificado como la quinta causa que conduce a invalidez en adultos de entre 15 y 44 años (World Health Organization, World Health Report 2001, "Mental Health: New Understanding, New Hope." <http://www.who.int/whr/2001/en/> 2001).

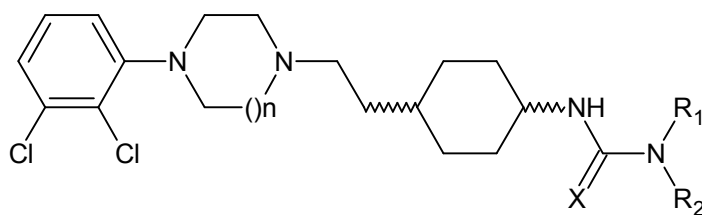
El trastorno bipolar es una enfermedad crónica compleja que produce alteraciones drásticas de humor y alteraciones no habituales en la energía y el comportamiento, resultando en última instancia en trastornos funcionales; está asociado con una morbilidad y mortalidad significativas. Se manifiesta como alteraciones en el humor y la energía, desde euforia y excitabilidad hasta depresión y retardo psicomotor (Goodwin y Jamison, 1990, (Goodwin FK, Jamison KR. En: *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 642-647, 1990)) y está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas. Las tasas de suicidio entre esta población están entre las más altas de todas las enfermedades psiquiátricas (Müller-Oerlinghausen y col., *Lancet*, 359 (9302), 241-7, 2002). El trastorno bipolar se trata por fases, presentando cada fase su propio conjunto de desafíos para el médico responsable. La manía bipolar representa una de cada siete urgencias psiquiátricas. La manía aguda y episodios mixtos están habitualmente asociados a alteraciones graves del comportamiento, físicas, funcionales y cognitivas, todas las cuales pueden tener importantes consecuencias personales y sociales. Para la mayoría, la manía bipolar constituye una urgencia médica que requiere ingreso hospitalario para garantizar la seguridad inmediata del paciente u otros y un alivio sintomático rápido (Keck, *British Medical Journal*, 327 (7422), 1002-3, 2003).

Actualmente hay diversos agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento de la manía aguda, incluyendo estabilizantes de humor, anticonvulsiantes y antipsicóticos, todos los cuales se puede usar como único tratamiento o en tratamientos combinados. En los últimos años, han sido autorizados los antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol) para el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar. Los antipsicóticos de primera y segunda generación se usan en casos agudos en combinación con estabilizantes del humor para lograr un control más rápido de los síntomas en pacientes muy agitados cuyo tratamiento también requiere hospitalización.

En comparación con agentes convencionales, el perfil de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos es más favorable. Sin embargo, los antipsicóticos atípicos se han asociado con un mayor riesgo de efectos secundarios metabólicos, incluyendo ganancia de peso corporal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y diabetes del tipo II. Debido a este mayor riesgo, la FDA exige una etiqueta de advertencia sobre la diabetes en todos los antipsicóticos atípicos. Otros efectos secundarios habitualmente asociados con las opciones de tratamiento actualmente disponibles para la manía aguda en pacientes bipolares incluyen temblores, ralentización psicomotora, alteraciones cognitivas, reagudización de la agitación, nefrotoxicidad, función tiroidea alterada y disfunción sexual.

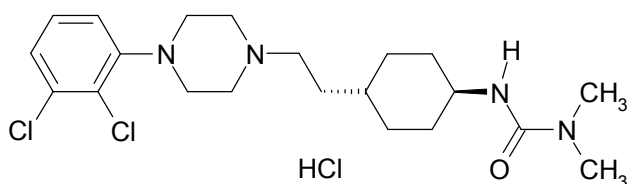
Por tanto, a pesar de las sustanciales ventajas del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar, las necesidades del tratamiento todavía no están cubiertas con los tratamientos actualmente disponibles y solo un pequeño porcentaje de los pacientes se benefician de forma permanentes del tratamiento (Sachs, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (3 Suppl 1), S2-8, 2003). Un significativo porcentaje de los pacientes no responden totalmente a estas opciones de tratamiento y continúan experimentando síntomas débiles e incluso recaídas. Esto se atribuye en parte a la falta de eficacia de la medicación actualmente disponible, la generación de efectos secundarios intolerables y el aumento de los costes del tratamiento (especialmente si se usan tratamientos combinados). Estos inconvenientes limitan su aplicabilidad y provocan o contribuyen a la no adherencia al tratamiento del paciente. Todavía no se han establecido estrategias óptimas de tratamiento agudo y a largo plazo para la manía bipolar aguda. Todavía son necesarios tratamientos más eficaces con perfiles mejorados de efectos secundarios para mejorar los resultados agudos, así como a largo plazo, en estos pacientes sin que exista la posibilidad de inducir una depresión o un ciclo rápido.

La publicación de la patente estadounidense nº 2006/0229297 desvela derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano que son ligandos preferidos de los subtipos D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> de receptores de dopamina, que tienen la fórmula:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , X y n son tal como se definen en el presente documento.

La solicitud de patente húngara nº P0700339 desvela sales de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina. Un compuesto concreto desvelado en la misma es el hidrocloreto de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que también es conocido como hidrocloreto de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, cuya fórmula estructural se muestra a continuación:



Estos derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano son antagonistas del receptor  $D_3/D_2$  de dopamina activos vía oral y muy potentes, que se adhieren con significativamente mayor intensidad a los receptores  $D_3$  que a los  $D_2$ . El antagonismo con el receptor  $D_3$  es de aproximadamente un orden de magnitud mayor que el antagonismo con el receptor  $D_2$ , lo cual se cree que contrarresta algunos de los efectos secundarios extrapiramidales producidos por los antagonistas del receptor  $D_2$ . Algunos compuestos, por ejemplo, el hidrocloreto de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, tienen otra característica única, que es que, *in vivo*, actúan como un “estabilizador del sistema dopamínico”. En este aspecto, tiene una acción dopaminérgica preferencial en las regiones límbicas y muestra una actividad tanto agonista (parcial) como antagonista sobre los receptores  $D_2$  presinápticos de modulación de biosíntesis (y liberación) dependiendo del estado funcional del sistema dopaminérgico concreto.

Además de la mayor afinidad relativa por los receptores  $D_3$  de dopamina que por los  $D_2$ , el hidrocloreto de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina tiene una baja actividad en otros sitios de los receptores, tales como los sitios  $5-HT_{2C}$ ,  $H_1$  de histamina y adrenérgicos de los receptores, lo que sugiere una menor manifestación de efectos secundarios tales como síntomas extrapiramidales (EPS) y ganancia de peso corporal. El hidrocloreto de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina también tiene una gran afinidad por, y es un agonista parcial de, los receptores  $5-HT_{1A}$  de serotonina, indicando que también puede ser eficaz en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados con el trastorno bipolar.

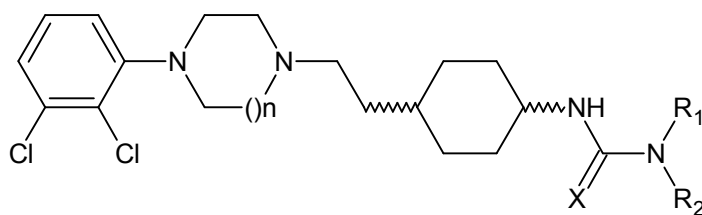
El documento WO 2008/1411135 se refiere a formas solvato y cristalinas de hidrocloreto de trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea y su uso para tratamiento en el tratamiento de afecciones tales como manía, manía aguda, trastorno bipolar así como manía aguda asociada a trastorno bipolar, en el que la dosificación varía de 1 a 500 mg o 0,1 a 100 mg al día, dado en 1 a 4 dosis, dependiendo del procedimiento de administración.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano de fórmula (I), concretamente la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la manía aguda. Además, la presente invención se refiere al tratamiento de la manía aguda mediante la administración de derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano de fórmula (I), concretamente la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano de fórmula (I)



(I)

en la que

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X es O o S;

n es 1 ó 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o formas polimórficas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la manía aguda.

10 En determinadas realizaciones, cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan un grupo alquilo, el resto alquilo es un radical hidrocarbonado saturado sustituido o no sustituido que puede ser de cadena lineal o ramificada y contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (especialmente, de 1 a 4 átomos de carbono) y está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo (por ejemplo, fenilo) o (alcocarbonil C<sub>1-6</sub>)-alquilo C<sub>1-6</sub> o combinaciones de los mismos.

15 En realizaciones adicionales, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo bicíclico o monocíclico, saturado o insaturado y opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N o S. Por ejemplo, el anillo heterocíclico puede ser pirrolidina, piperazina, piperidina o morfolina.

20 En realizaciones adicionales, cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan alquenoilo, el resto alquenoilo puede tener de 2 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 dobles enlaces.

25 En realizaciones adicionales, cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan un grupo arilo, el resto arilo se puede seleccionar de un arilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido, tal como, pero sin limitarse a, un grupo fenilo, naftilo, fluorononilo o antraquinonilo (por ejemplo, fenilo o naftilo). El resto arilo puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluoro-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-6</sub> alcanilo, arilo, tioalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano o combinaciones de los mismos.

En realizaciones adicionales, cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan un grupo cicloalquilo, el resto cicloalquilo se puede seleccionar de un cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido, tal como ciclohexilo o adamantilo.

En realizaciones adicionales, cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representan un grupo aroilo, el resto arilo del mismo se define como anteriormente, por ejemplo, fenilo.

30 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa como una base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen también aquellas en las que el compuesto principal actúa como un ácido y se hace reaccionar con una base adecuada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la materia sabrán además que se pueden preparar sales ácidas de adición de los compuestos reivindicados mediante reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico adecuado mediante diversos procedimientos conocidos. Alternativamente, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante diversos procedimientos conocidos.

45 A continuación se muestran ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, nicotinas, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

Algunos de los compuestos útiles en la presente invención pueden presentarse en diferentes formas polimórficas. Como se sabe en la materia, el polimorfismo es la capacidad de un compuesto de cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto con al menos dos disposiciones o formas polimórficas diferentes de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Las formas polimórficas de un compuesto determinado se definen con la misma fórmula o composición químicas y son tan distintas en cuanto a estructura química como las estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes. El uso de tales polimorfos está dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos útiles en la presente invención pueden presentarse en diferentes formas solvatadas. Los solvatos de los compuestos de la invención también se pueden formar cuando se incorporan moléculas de disolvente a la estructura reticular cristalina de las moléculas del compuesto durante el proceso de cristalización. Por ejemplo, solvatos adecuados incluyen hidratos, por ejemplo, monohidratos, dihidratos, sesquihidratos y hemihidratos. El uso de tales solvatos está dentro del alcance de la presente invención.

Además, la presente invención se refiere especialmente al uso de la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, más concretamente al uso del hidrocloreuro de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la manía aguda.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diasterómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o formas polimórficas del mismo como el principio activo. Además, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite concretamente de una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más concretamente una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloreuro trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina como principio activo.

El principio activo normalmente se pueden administrar en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis vía oral de entre 3 mg y 12 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 3 mg y 12 mg. En determinadas realizaciones, se administra una cantidad del principio activo de 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 11,5 mg o aproximadamente 12 mg. En otras realizaciones adicionales, se administra una cantidad del principio activo que varía entre cualesquiera dos de estas de cantidades de dosificación. Por ejemplo, en una realización, se administra una cantidad del principio activo de 3 mg a 12 mg.

En realizaciones ejemplares, se administra una cantidad del principio activo de 3 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 9 mg o 12 mg, por ejemplo, una cantidad de 3 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 9 mg o 12 mg.

La dosis deseada se puede administrar como una o como varias dosis diarias administradas en intervalos de tiempo adecuados al día o, alternativamente, como una única dosis, por ejemplo, para administrar por las mañanas o por las noches. Por ejemplo, la dosis diaria se puede dividir en una, dos, tres o cuatro dosis administradas al día.

La duración del tratamiento puede ser décadas, años, meses, semanas o días, mientras duren los efectos beneficiosos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite de aproximadamente 3 mg de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite de aproximadamente 4,5 mg de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite de aproximadamente 6 mg de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite de aproximadamente 9 mg de trans-4-{2-

[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la manía aguda mediante la administración a un paciente que lo necesite de aproximadamente 12 mg de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En realizaciones adicionales, el principio activo administrado es hidrocloreuro de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

En una realización, el principio activo se administra en una o dos dosis al día.

10 En una realización, la administración del principio activo proporciona efectos terapéuticos en el tratamiento de la manía aguda asociada al trastorno bipolar, por ejemplo, manía aguda asociada al trastorno bipolar I.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos o como principio activo de una composición farmacéutica.

15 Hay disponible numerosas referencias estándar que describen procedimientos para la preparación de diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Editores Lieberman, Lachman y Schwartz) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (editor Arthur Osol), 1553-1593 (edición actual) se pueden encontrar ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales.

20 La forma de administración y las formas de dosificación están muy relacionadas con las cantidades terapéuticas de los compuestos o composiciones que son deseables y eficaces para la aplicación a un determinado tratamiento.

25 Formas de dosificación adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración vía oral, rectal, sublingual, mucosal, nasal, oftalmológica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, espinal, intratecal, intra-articular, intra-arterial, sub-araquinoidea, bronquial, linfática e intra-uterina, y otras formas de dosificación para administración sistémica de los principios activos. Son preferibles las formulaciones adecuadas para administración vía oral.

Para preparar tales formas de presentación farmacéuticas, el principio activo se mezcla íntimamente con un excipiente farmacéutico según las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El excipiente puede presentarse de muchas formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración.

30 En la preparación de las composiciones para formas de dosificación para administración vía oral se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, las preparaciones líquidas para administración vía oral, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, excipientes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares. Para preparaciones sólidas para administración vía oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, excipientes y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de presentación unitaria más ventajosa. Si se desea, los comprimidos pueden tener un recubrimiento de azúcares o entéricos mediante técnicas estándar.

35 Para formulaciones para administración vía parental, el excipiente generalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, ingredientes que favorezcan la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar disoluciones inyectables, en cuyo caso se pueden usar estabilizantes adecuados.

En algunas aplicaciones, puede ser ventajoso usar el principio activo en forma "vectorizada", tal como mediante encapsulación del principio activo en un liposoma u otro medio de encapsulación, o mediante fijación del principio activo, por ejemplo, mediante enlace covalente, quelación o coordinación asociativa, a una biomolécula adecuada, tal como una seleccionada de proteínas, lipoproteínas, glicoproteínas y polisacáridos.

45 Las formulaciones usadas en la presente invención para administración vía oral se pueden presentar como unidades independientes, tales como cápsulas, grageas, comprimidos o pastillas para chupar, comprendiendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo como polvo o gránulos. Opcionalmente, se puede usar una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como un jarabe, un elixir, una emulsión o una preparación líquida.

50 Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, o granulación vía húmeda, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en un equipo adecuado, con el compuesto activo en una forma que permita su flujo libre, tal como polvos o gránulos, que, opcionalmente, se mezcla con, por ejemplo, un ligante, disgregante, lubricante, diluyente inerte, agente tensoactivo o

agente de liberación. Los comprimidos moldeados compuestos por una mezcla del compuesto activo en polvo con un excipiente adecuado se pueden preparar mediante moldeo en un equipo adecuado.

5 Un jarabe se puede preparar añadiendo el compuesto activo a una disolución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la que también se puede añadir cualquier ingrediente complementario. Tal(es) ingrediente(s) complementario(s) puede(n) incluir aromatizantes, conservantes adecuados, agentes para retrasar la cristalización del azúcar y agentes para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tal como un polihidroxialcohol, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

10 Las formulaciones adecuadas para administración vía parental generalmente comprenden una preparación acuosa estéril del compuesto activo, que preferiblemente es isotónica para la sangre del receptor (por ejemplo, disolución salina fisiológica). Tales formulaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las formulaciones se pueden presentar como dosis unitarias o en formato multi-dosis.

15 La administración vía parental puede comprender cualquier forma de administración sistémica o administración directamente al SNC. La administración puede ser, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intramuscular, intra-abdominal (por ejemplo, intraperitoneal), etc., y se puede realizar con bombas de infusión (externas o implantables) o cualquier otro medio adecuado indicado para la modalidad de administración deseada.

20 Las formulaciones en pulverización para administración vía nasal o vía otras mucosas (por ejemplo, formas inhalables) pueden comprender disoluciones acuosas purificadas de los compuestos activos con conservantes y agentes isotónicos. Tales formulaciones se ajustan preferiblemente a un pH y un estado isotónico compatibles con la membrana nasal u otras membranas mucosas. Alternativamente, pueden estar en forma de polvos sólidos finamente divididos suspendidos en un excipiente gaseoso. Tales formulaciones se pueden administrar mediante cualquier medio o procedimiento adecuados, mediante un nebulizador, atomizador, inhalador con dosis predeterminadas o similares.

25 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con un excipiente adecuado tal como aceite de coco, grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.

30 Las formulaciones para administración transdérmica se pueden preparar incorporando el principio activo a un excipiente tixotrópico o gelatinoso tal como un medio de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, siendo la formulación resultante envasada en un dispositivo transdérmico adaptado para ser fijados en contacto con dérmico a la piel del receptor.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de esta invención puede incluir además uno o más ingredientes complementarios seleccionados de diluyentes, disoluciones tampón, aromatizantes, ligantes, disgregantes, agentes tensoactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

35 Las formulaciones de la presente invención pueden ser de liberación inmediata, prolongada, retardada o presentar cualquier otro perfil de liberación conocido por los expertos en la materia.

En una realización de la presente de invención, la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra como tratamiento complementario a o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

#### Definiciones

40 El término "farmacéuticamente aceptable" significa biológica o farmacológicamente compatible para uso *in vivo* en animales o humanos y, preferiblemente, significa autorizado por un organismo regulador nacional o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea oficialmente reconocida, para uso en animales y, más concretamente, en seres humanos.

El término "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refiere a uno o más de los siguientes:

45 (a) *aliviar o paliar al menos un síntoma de un trastorno de un sujeto, incluyendo, por ejemplo, trastornos alérgicos e inflamatorios, tales como asma y EPOC;*

(b) *aliviar o paliar la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un sujeto, que incluyen, pero sin limitarse a, aquellos que se producen en respuesta a un estímulo (por ejemplo, presión, lesión tisular, bajas temperaturas, etc.);*

50 (c) *detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo previo a la manifestación clínica de un trastorno) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de un trastorno.*

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de un principio activo que, cuando se administra a un paciente (por ejemplo, un mamífero) para tratar una enfermedad o trastorno, es suficiente para llevar a cabo el tratamiento de tal

enfermedad o trastorno, o una cantidad que es suficiente para modular un receptor de dopamina (por ejemplo, el receptor D<sub>2</sub> de dopamina y/o el receptor D<sub>3</sub> de dopamina) para lograr los objetivos de la invención. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, respuesta, etc. del paciente que se va a tratar.

- 5 Un sujeto o paciente para el cual la administración del compuesto terapéutico es un tratamiento terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferiblemente humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio, en el contexto de un estudio o cribado o experimento sobre su actividad. Por tanto, como sabrá perfectamente una persona con conocimientos ordinarios en la materia, los procedimientos, compuestos y composiciones de la presente invención son especialmente adecuados para su administración a cualquier animal, especialmente a mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, humanos, animales domésticos tales como animales felinos o caninos, ganado, tal como, pero sin limitarse a, animales bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (tanto en libertad como en zoológicos), animales de laboratorio, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies avícolas tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., es decir, para uso médico veterinario.
- 10
- 15 El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor concreto determinado por un experto en la materia, que dependerá en parte de la forma de medir o determinar dicho valor, es decir, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar con una desviación estándar de 1 o superior a 1, como es habitual en la materia. Alternativamente, "aproximadamente", con respecto a la composición, puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20%, preferiblemente hasta el 10%, más preferiblemente hasta el 5%.
- 20

### Ejemplos

El siguiente ejemplo es únicamente ilustrativo de la presente invención y no se deben interpretar como limitativo del alcance de la invención en forma alguna, puesto que para los expertos en la materia serán evidentes muchas variaciones y equivalentes que abarca la presente invención tras la lectura de la presente memoria descriptiva.

#### 25 Ejemplo 1

Este estudio clínico se realizará como un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con placebo, de grupos paralelos y con dosis variables. Se seleccionarán un total de aproximadamente 240 pacientes hospitalizados que cumplen criterios que incluyen:

1. Hombres y mujeres de 18 a 65 años en la Consulta 1
- 30 2. Los pacientes deben cumplir los criterios del DSM-IV-TR para el trastorno bipolar I (confirmados por la realización de la Entrevista Clínica Estructurada (SCID)), con episodios maníacos agudos o mixtos con o sin síntomas psicóticos. Se admiten diagnósticos de trastornos asociados, tales como trastornos de conducta, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y abuso de sustancias.
- 35 3. Los pacientes deben tener una puntuación total según la YMRS  $\geq$  20 en la Consulta 1 y la Consulta 2 y una puntuación de al menos 4 en dos de los siguientes elementos según la YMRS: Irritabilidad, Expresión Verbal, Trastornos del Pensamiento y Comportamiento Alterado/Agresivo.

Este estudio tendrá una duración de 5 semanas; 3 semanas de tratamiento doble ciego y 2 semanas de seguimiento de seguridad. Los pacientes serán hospitalizados durante la fase de cribado. La asignación aleatoria irá precedida de hasta 4 días de periodo de reposo farmacológico. Después del periodo de reposo farmacológico, a los pacientes que sigan cumpliendo todos los requisitos de idoneidad se les asignará un número aleatorio en la Consulta 2 y se les proporcionará el envase correspondiente de medicación del estudio doble ciego para la Semana 1 de tratamiento doble ciego. El diseño del estudio se muestra en la Figura 1.

40

Después de 3 semanas de tratamiento doble ciego o interrupción prematura de la fase doble ciego, se realizará un seguimiento de los pacientes durante dos semanas más para la evaluación de la seguridad. Durante este periodo, los pacientes recibirán el tratamiento habitual (TAU) a criterio del investigador.

45

### Régimen de dosificación

Todos los pacientes que cumplan los criterios de idoneidad serán asignados de forma aleatoria (proporción 1:1) a uno de dos grupos de tratamiento:

- (I) placebo,
- 50 (II) de 3,0 a 12, 0 mg de hidroclicloruro de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

A los pacientes se le suministrarán cápsulas de idéntica apariencia que contienen 1,5 mg o 3,0 mg de hidroclicloruro de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o placebo.



5 Todos los medicamentos del estudio se proporcionarán en envases blíster, uno para cada semana. Cada ficha contendrá 40 cápsulas dispuestas 10 columnas y 4 filas, adecuadas para los 7 días de la semana más 3 días adicionales. La configuración del blíster se proporciona en la Tabla 1. Todos los fármacos del estudio se administrarán en una única dosis diaria por las noches. La administración se puede cambiar a por la mañana si hay problemas de tolerancia; sin embargo, cualquier cambio debe tener lugar con al menos 24 horas entre dos dosis consecutivas.

**Tabla 1: Régimen de dosificación del estudio doble ciego**

	Grupo de tratamiento:				
	Hidrocloruro de trans -4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina				
	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4 al 21
<b>Fila 1</b>	1,5 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
<b>Fila 2</b>	0	0	3 mg	3 mg	3 mg
<b>Fila 3</b>	0	0	0	3 mg	3 mg
<b>Fila 4</b>	0	0	0	0	3 mg
	Grupo de tratamiento: Placebo				
<b>Fila 1</b>	0	0	0	0	0
<b>Fila 2</b>	0	0	0	0	0
<b>Fila 3</b>	0	0	0	0	0
<b>Fila 4</b>	0	0	0	0	0

10 El día 0 y el día 1 a todos los pacientes se les administrarán una cápsula de la Fila 1 del blíster. El día 2 se puede aumentar la dosis a dos cápsulas (Filas 1 y 2), si la respuesta no es adecuada y si no hay problemas de tolerancia. El día 3 se puede aumentar la dosis de cápsulas de una en una hasta tres cápsulas (Filas 1, 2 y 3) dependiendo de la respuesta y la tolerancia. A partir del día 4 se puede aumentar la dosis de cápsulas de una en una hasta un máximo de cápsulas (Filas 1, 2, 3 y 4) dependiendo de la respuesta y la tolerancia. Cualquier aumento de dosis se debe realizar de una en una cápsula.

15 Después de un aumento de dosis, si hay algún problema de tolerancia, la dosis se puede disminuir en cualquier momento hasta el nivel anterior eliminando la última fila. Por ejemplo, la fila 4 se puede eliminar si el paciente estaba tomando cuatro cápsulas; la fila 3 se puede eliminar si el paciente estaba tomando tres cápsulas; la fila 2 se puede eliminar si el paciente estaba tomando dos cápsulas. Cualquier disminución de dosis se debe realizar de una en una cápsula. Alternativamente, la dosis se puede interrumpir durante de 1 a 2 días si hay problemas de tolerancia. Sin embargo, no se permitirá la realización frecuente de modificaciones.

**Evaluaciones de los pacientes**

El programa de evaluación de los pacientes se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2: Programa de Evaluación**

	Cribado	Punto de partida	Fase doble ciego						Seguimiento de seguridad	
	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4	Consulta 5	Consulta 6	Consulta 7 <sup>1</sup>	Consulta 8 <sup>2</sup>	Consulta 9 <sup>2</sup>	Consulta 10 <sup>2,3</sup>
Día del estudio	hasta -4	0	2	4	7	11	14	21	28	35

25

(cont.)

- 1: Los procedimientos para el alta hospitalaria temprana se realizarán el Día 14 (Consulta 7) o cualquier día antes del día 21 (Consulta 8). Si se cumplen los criterios, el paciente será dado de alta y completará el resto del estudio como paciente externo.
- 2: La realizarán todos los pacientes, incluyendo los que hayan interrumpido el tratamiento de forma prematura después de la asignación aleatoria (Consulta 2).
- 3: Se realizará un seguimiento de los resultados clínicos tras la finalización del estudio hasta que el estado vuelva a ser el de antes del estudio o se pueda explicar sin que tenga relación con la medicación del estudio. Si es necesario, se programará una Consulta de seguimiento.

A continuación se proporciona la descripción de los procedimientos que se realizarán en cada Consulta. Las Consultas 8, 9 y 10 se pueden realizar hasta 3 días antes o después de la Consulta programada.

5 **Cribado (Consulta 1)**

Se realizará una revisión de los criterios de inclusión/exclusión para determinar la idoneidad del paciente para su inclusión en el estudio. Los procedimientos de estudio se revisarán con el paciente y se proporcionará la documentación referente al consentimiento informado. Tras la firma de la documentación de consentimiento informado, a los pacientes se les asignará un PID (número de identificación) único en orden secuencial.

- 10 • Historiales médicos, quirúrgicos, neurológicos y psiquiátricos
- Obtención del historial de medicación previa y concomitante
- Examen físico (que será realizado por un médico que participe en el estudio)
- Evaluación de constantes vitales (temperatura, altura, peso, presión sanguínea (incluyendo el valor ortostático) y pulso radial (incluyendo valor ortostático))
- 15 • Realización de un electrocardiograma de doce derivaciones
- Recogida de muestras de sangre y orina para análisis (hematología, estudio bioquímico de suero en ayunas, análisis de orina, prolactina, HbA<sub>1c</sub>, TSH, T4 libre, β-HCG [prueba de embarazo a mujeres en edad de procrear])
- 20 • Recogida de muestras de sangre para determinar la concentración de litio (para pacientes que tomaban litio antes del cribado)
- Recogida de muestras de orina para análisis de drogas
- Recogida de muestras para determinar el nivel de alcohol en sangre
- Realización de la entrevista SCID
- Administrar YMRS, CGI-S y MADRS
- 25 • Revisión de los criterios de inclusión/exclusión
- Registro de medicación previa y concomitante
- Determinación de la idoneidad y duración del periodo de reposo farmacológico

30 Puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico de hasta 4 días para pacientes que están recibiendo o se cree que han recibido cualquier medicación no permitida. También será necesario un periodo de reposo farmacológico de 3 días para pacientes que presenten embriaguez por consumo de alcohol o que hayan dado positivo para consumo de tetrahidrocanabinol/cannabinoides. También será necesario un periodo de reposo farmacológico de 4 días para pacientes que hayan consumido o se cree que han consumido otras drogas.

**Punto de partida (Consulta 2)**

35 Esta Consulta se realizará dentro de los 4 días posteriores a la Consulta 1. Se revisarán los criterios de inclusión/exclusión y, si el paciente es idóneo para participar en el estudio, se le asignará un número aleatorio. Se revisarán con el paciente los procedimientos del estudio.

- Evaluación de constantes vitales (temperatura, peso, presión sanguínea (incluyendo el valor ortostático) y pulso radial (incluyendo valor ortostático))
- 40 • Comprobación de que el paciente no ha consumido benzodiazepinas durante al menos 8 horas antes de la evaluación del comportamiento.
- Administrar YMRS, CGI-S, Escala para Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) y MADRS
- Administrar BARS, AIMS y SAS
- Revisión de los criterios de inclusión/exclusión
- Revisión de los efectos desde la última Consulta
- 45 • Registro de medicación concomitante
- Asignación de un número aleatorio si los pacientes cumplen los requisitos de idoneidad
- Suministro de la medicación del estudio doble ciego

**Consultas 3-7**

- Evaluación de constantes vitales (temperatura, peso, presión sanguínea (incluyendo el valor ortostático) y pulso radial (incluyendo valor ortostático))
- Recogida de muestras de sangre y orina para análisis (las muestras para hematología, estudio bioquímico de suero en ayunas y análisis de orina se recogerán sólo en la Consulta 6)
- Realización de un electrocardiograma de doce derivaciones (sólo en la Consulta 6)
- Administrar YMRS, CGI-S y CGI-I
- Administrar MADRS (sólo en las Consultas 5 y 7)
- Administrar PANSS (sólo en la Consulta 7)
- Administrar BARS, AIMS y SAS
- Revisión de los efectos desde la última Consulta
- Registro de medicación concomitante
- Recogida de toda la medicación del estudio doble ciego no usada suministrada en la Consulta anterior (sólo en las Consultas 5, 7 y 8)
- Suministro de la medicación del estudio (sólo Consultas 5 y 7)

**Consulta 8 o Finalización temprana**

- Examen físico (que será realizado por un médico que participe en el estudio)
- Evaluación de constantes vitales (temperatura, peso, presión sanguínea [incluyendo el valor ortostático] y pulso radial [incluyendo valor ortostático])
- Recogida de orina para análisis de drogas (solo para pacientes externos con alta hospitalaria entre las Consultas 7 y 8)
- Realización de un electrocardiograma de doce derivaciones
- Recogida de muestras de sangre y orina para análisis (hematología, estudio bioquímico de suero en ayunas, análisis de orina, prolactina, TSH, T4 libre) y una prueba de embazado  $\beta$ -HCG a mujeres en edad de procrear
- Administrar YMRS, CGI-I y CGI-S
- Administrar MADRS y PANSS
- Administrar BARS, AIMS y SAS
- Revisión de los efectos desde la última Consulta
- Registro de medicación concomitante
- Recogida de toda la medicación del estudio doble ciego no usada suministrada en la Consulta anterior

**Consultas 9 y 10**

Antes de que el paciente abandone el estudio, bien porque el estudio ha finalizado o bien por finalización prematura, se realizará un ajuste y estabilización de la dosis de medicación adecuada para el paciente a criterio del Investigador. Se programarán dos Consultas de seguimiento de seguridad, Consultas 9 y 10, para todos los pacientes aproximadamente entre 7 y 14 días después de la administración de la última dosis de la medicación del estudio. Se realizará las siguientes evaluaciones:

- Evaluación de constantes vitales (temperatura, peso, presión sanguínea (incluyendo el valor ortostático))
  - Revisión de los efectos desde la última Consulta
  - Registro de medicación concomitante
- En estas Consultas se repetirán otras pruebas, tales como análisis de laboratorio, contenido de fármacos en orina y electrocardiograma si se obtiene algún resultado que no sea normal en la evaluación más reciente o si es necesaria información adicional desde el punto de vista clínico para realizar el seguimiento de forma adecuada y controlar alguna reacción adversa.
- Cualquier resultado clínico obtenido en las evaluaciones finales realizadas en la Consulta 10 o tras la interrupción prematura por algún motivo, incluyendo anomalías clínicamente significativas en las pruebas, será objeto de seguimiento hasta que su estado vuelva a ser el de antes del estudio o se pueda explicar sin que tenga relación con la medicación del estudio. Si es necesario, se programará una Consulta de seguimiento dentro de los 30 días siguientes a la finalización del estudio.

**Medidas de eficacia****Evaluación primaria de eficacia****Escala de Evaluación de la Manía de Young (YMRS)**

5 La YMRS (véase, por ejemplo, Young *et al.*, *Br. J. Psychiatry*, 133, 429-35, 1978) es una escala de 11 elementos que evalúa los síntomas de la manía en base a la percepción del paciente de su estado durante las 48 horas anteriores, así como en base a las observaciones clínicas del médico durante la evaluación. Los 11 elementos son euforia, hiperactividad, impulso sexual, sueño, irritabilidad, expresión verbal, trastornos del curso del pensamiento, trastornos formales del pensamiento, agresividad, apariencia y consciencia de la enfermedad. La gravedad del trastorno se puntúa en una escala de cinco puntos (0-4) o nueve puntos (0-8); se recomienda realizar la puntuación en las escalas indicadas. La puntuación posible varía de 0 a 60. Esta escala será aplicada por un evaluador debidamente formado con experiencia en la evaluación de pacientes maniacos. La evaluación y la asignación de la puntuación deben ser realizadas por el mismo evaluador aproximadamente a la misma hora del día.

**Evaluación secundaria de eficacia****Impresiones clínicas globales-Gravedad (CGI-S)**

15 La escala CGI-S (véase, por ejemplo, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338) es una escala de siete puntos que mide la gravedad global de la enfermedad en comparación con la gravedad de otros pacientes que ha tratado el médico. Para los pacientes dados de alta hospitalaria entre el Día 14 y el Día 21, es necesaria la evaluación según la CGI-S antes de 24 horas antes del alta hospitalaria. Esta evaluación la realizará un psiquiatra.

**20 Evaluaciones adicionales de eficacia****Impresiones clínicas globales-Mejoría (CGI-I)**

25 La escala de Impresiones Clínicas Globales-Mejoría (CGI-I) (véase, por ejemplo, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338) es una escala de siete puntos que mide el cambio desde el Punto de partida (Consulta 2) en la gravedad global de la enfermedad para el paciente individual. La CGI-I será realizada por un psiquiatra.

**Escala para la puntuación de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS)**

30 La MADRS (véase, por ejemplo, Montgomery y Asberg, *Br. J. Psychiatry*, 134, 382-9, 1979) es una escala que puntúa un médico que evalúa la sintomatología depresiva del paciente durante la última semana. Los pacientes son puntuados en base a 10 elementos que evalúan los sentimientos de tristeza, laxitud, pensamientos pesimistas, tensión interna, pensamientos suicidas, sueño o apetito disminuidos, dificultad de concentración y falta de interés. Cada elemento se puntuará en una escala de siete puntos; una puntuación de 0 no refleja síntomas y una puntuación de 6 refleja síntomas de la máxima gravedad. Esta escala será aplicada por un evaluador debidamente formado con experiencia adecuada en la evaluación de pacientes con sintomatología depresiva.

**Escala para Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)**

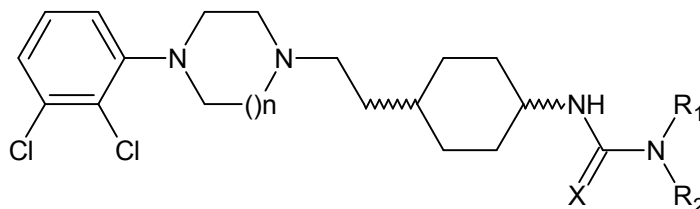
35 La escala PANSS (véase, por ejemplo, Kay *et al.* *Schizophr. Bull.*, 13, 261-76, 1987) es una escala de 30 elementos que se desarrolló específicamente para evaluar los síndromes con síntomas tanto positivos como negativos de pacientes con esquizofrenia. La puntuación total de la PANSS está basada en la anamnesis del paciente e información clínica de apoyo obtenida de la familia, el personal del hospital u otras fuentes fiables. Cada elemento se puntúa según una escala de siete puntos (1-7) continua y proporciona puntuaciones en nueve campos clínicos, incluyendo un síndrome positivo, un síndrome negativo, depresión, un índice compuesto y psicopatología general. Esta escala será aplicada por un evaluador debidamente formado y con experiencia psiquiátrica y en la evaluación de pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia.

45 Se prevé que la pauta de tratamiento anteriormente mencionada con hidrocloreuro de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina mostrará una eficacia sorprendentemente significativa en el tratamiento de la manía aguda, por ejemplo, manía aguda asociada al trastorno bipolar I, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

50 No se pretende que el alcance de la presente invención esté limitado por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, para los expertos en la materia serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se debe sobreentender además que todos los valores son aproximados y se proporcionan con fines descriptivos.

## REIVINDICACIONES

1. Derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano de fórmula (I)



5 (I)

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X es O o S;

n es 1 ó 2;

10 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastéromeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o formas polimórficas del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en un procedimiento de tratamiento de manía aguda **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 3 a 12 mg/día.

- 15 2. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (I) es trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o formas polimórficas de la misma.
3. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (I) es hidrocloreto de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos y/o formas polimórficas de la misma.
- 20 4. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 3,0 mg/día.
5. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 4,5 mg/día.
- 25 6. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 6 mg/día.
7. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 9 mg/día.
8. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz es 12 mg/día.
- 30 9. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado porque** la cantidad terapéuticamente eficaz se divide en una, dos, tres o cuatro dosis al día.
10. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, **caracterizado porque** la manía aguda está asociada con trastorno bipolar.
- 35 11. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el trastorno bipolar es trastorno bipolar I.
12. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el trastorno bipolar es trastorno bipolar II.
- 40 13. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el trastorno bipolar es trastorno ciclotímico.
14. Derivado del (tio)-carbamoil-ciclohexano para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado porque** la manía aguda está asociada con episodios maníacos agudos y mixtos

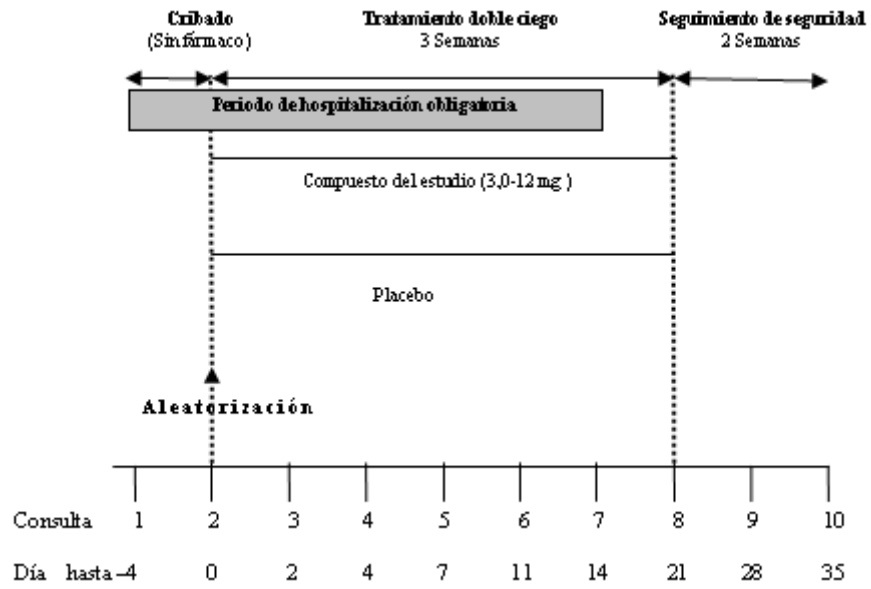


Figura 1